

© EPCC/CC/EPCC

PN - JP4202131 A 19920722
 PD - 1992-07-22
 PR - JP19900336272 19901129
 OPD - 1990-11-29
 TI - ORALLY ADMINISTRATIVE MEDICINAL PREPARATION STABLE FOR LONG PERIOD
 IN - HITOMI HIDEAKI; NAKAJIMA KINGO; YONEYAMA HISASHI
 PA - TANABE SEIYAKU CO
 IC - A61K31/135 ; A61K47/26 ; A61K47/34 ; C07C215/00

© YPM/DERWENT

TI - Stable pharmaceutical prepn. contg. bisoprolol for oral use - comprises e.g. bisoprolol hemi-fumarate, mannitol and polyethylene glycol, in granule form
 PR - JP19900336272 19901129
 PN - JP4202131 A 19920722 DW199236 A61K31/135 004pp
 - JP2841857B2 B2 19981224 DW199905 A61K31/135 004pp
 PA - (TANA) TANABE SEIYAKU CO
 C - A61K31/135 A61K31/045 A61K31/765
 IC - A61K31/135 ;A61K47/26 ;A61K47/34 ;C07C215/00
 AB - J04202131 Stable prepn. for oral use contains 1-(p- (2-isopropoxyethoxy) methyl)phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol (bisoprolol) or its pharmacologically acceptable salt together with mannitol and polyethylene glycol.
 - Pref. the prepn. contains 1-30 wt.% of bisoprolol hemifumarate, 50-90 wt.% of mannitol and 5-30 wt.% of polyethylene glycol (average mol.wt. = 1,000-20,000).
 - USE/ADVANTAGE - The prepn. is stable for a long period. After one month-storage at 60 deg.C, 99.7% of bisoprolol remained. Bisoprolol also plays a role of disintegrator and binder.
 - In an example, mixt. of bisoprolol hemifumarate (5 pts.wt.) and mannitol (84 pts.wt.) was kneaded with EtOH contg. 10 pts.wt. of polyethylene glycol (average mol.wt. = 6,000). Granules passed through a 20 mesh sieve were dried at 40 deg.C for 2 hrs. and compressed together with magnesium stearate to give tablet(Dwg.0/0)
 OPD - 1990-11-29
 AN - 1992-295324 [36]

© PAZ/JPO

PN - JP4202131 A 19920722
 PD - 1992-07-22
 AP - JP19900336272 19901129
 IN - NAKAJIMA KINGO; others: 02
 PA - TANABE SEIYAKU CO LTD
 TI - ORALLY ADMINISTRATIVE MEDICINAL PREPARATION STABLE FOR LONG PERIOD
 AB - PURPOSE: To provide an oral medicinal preparation useful as a treating and preventing agent for cardiac diseases, capable of being simply and economically prepared and stable for a long period by adding mannitol and polyethylene glycol to bisoprolol or a salt thereof.
 - CONSTITUTION: An oral medicinal preparation stable for a long period comprises 1-30wt.%, especially approximately 2-20wt.% of bisoprolol or a salt thereof, 50-90wt.% of mannitol, and 5-30wt.% of polyethylene glycol. The polyethylene glycol has an average mol.wt. of 1000-2000, preferably 4000-6000. The preparation, especially the tablets, do not require a disintegrator due to the extremely rapid elution of the main ingredient to digestive tract. The agent has such advantages that the bisoprolol serves for the preparation as a binder.
 SI - C07C215/00
 I - A61K31/135 ;A61K47/26 ;A61K47/34

C - A61K31/135 A61K31/045 A61K31/765

⑫ 公開特許公報(A) 平4-202131

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 平成4年(1992)7月22日
 A 61 K 31/135 ABN 8413-4C
 AA V K 7624-4C
 K 7624-4C
 // C 07 C 215/00
 (A 61 K 31/135 8413-4C
 31:045 9164-4C
 31:765)

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑭発明の名称 長期間安定な経口用医薬製剤

⑯特 願 平2-336272

⑰出 願 平2(1990)11月29日

⑱発明者 中 島 欣 吾 大阪府交野市星田山手3丁目11番10号
 ⑱発明者 人 見 英 明 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目1番27号
 ⑱発明者 米 山 尚 志 大阪府吹田市千里山東4丁目12番8号
 ⑲出願人 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
 ⑳代理人 弁理士 中嶋 正二

明 細 書

1. 発明の名称

長期間安定な経口用医薬製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) ビソプロロールまたはその薬理的に許容しうる塩にマンニットおよびポリエチレングリコールを配合してなる長期間安定な経口用医薬製剤。
 (2) 1～30重量%のビソプロロール・1/2フマル酸塩、50～90重量%のマンニットおよび5～30重量%のポリエチレングリコールを配合してなる請求項1記載の製剤。
 (3) ポリエチレングリコールの平均分子量が1,000～20,000である請求項2記載の製剤。
 (4) ビソプロロールまたはその薬理的に許容しうる塩にマンニットおよびポリエチレングリコールを配合して造粒し、要すれば更に所望の剤型に成型することを特徴とする長期間安定な経口用医薬製剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

〔技術分野〕

本発明はビソプロロールを含有する長期間安定な経口用医薬製剤に関する。

〔従来技術〕

ビソプロロール〔化学名：1-〔p-〔(2-イソプロボキシエトキシ)メチル〕フェノキシ〕-3-イソプロピルアミノ-2-プロパノール〕(以下、ビソプロロールと称する。)は、強力なβ-受容体遮断作用を有し、心臓、循環系及び脈管系疾患の治療・予防薬として優れた薬剤である(特公昭62-10220号)。

しかしながら、この化合物は加水分解しやすく、通常この分野で汎用される賦形剤や結合剤等を用いて製剤した場合には、吸湿水分によって該化合物が加水分解を起こし、製剤中の含量が低下するという問題がある。

〔本発明が解決しようとする課題〕

本発明の目的はビソプロロールを含有する安定な経口用製剤を提供しようとするものである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、ビソプロロールまたはその薬理的に許容しうる塩にマンニット及びポリエチレングリコールを配合してなる、長期間安定な経口用医薬製剤及びその製法である。

従来マンニットは賦形剤として又、ポリエチレングリコールは結合剤として公知の物質であるが、ビソプロロールにこれらを組合せて配合した場合、該医薬活性成分の加水分解が抑制されるという知見は全く知られていなかったものである。

本発明において、医薬活性成分であるビソプロロールは遊離塩基であってもよく、また無機酸や有機酸などの酸付加塩であってもよい。無機酸付加塩としては、例えば硫酸塩、硝酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩またはオルトリン酸塩などがあげられ、有機酸付加塩としては、例えばギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ピバリン酸塩、ジエチル酢酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ピメリン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、安息香酸塩、サリチリ酸塩、2-フェニルプロピオン酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩

、アスコルビン酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩またはナフタレンモノスルホン酸塩ナフタレンジスルホン酸塩などがあげられる。

本発明で使用されるマンニットは、経口投与用製剤に通常用いられるものであればよく、特に限定されない。

また、ポリエチレングリコールも、経口投与用製剤に通常用いられるものであればよく、特に限定されないが、例えば平均分子量が1,000～20,000、好ましくは4,000～6,000のものが好適に使用できる。

マンニット、ポリエチレングリコールおよび医薬活性成分は、それぞれマンニットを約50～90重量%、とりわけ約60～80重量%、ポリエチレングリコールを約5～30重量%、とりわけ約8～15重量%、医薬活性成分を約1～30重量%、とりわけ

- 3 -

約2～20重量%の範囲で配合するのが好ましい。

本発明の製剤においては、その剤型に応じて更に他の賦形剤あるいは滑沢剤を使用することもできる。賦形剤としては経口用製剤に通常用いられるものであればいずれも使用でき、これら賦形剤としては例えば乳糖、デンプン、ソルビット、結晶セルロース、第二リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム、白糖、硫酸カルシウム等が挙げられ、とりわけソルビットが好適に使用できる。これらの賦形剤は約10～25重量%の範囲で用いるのが好ましい。又滑沢剤も経口用製剤に通常用い得るものであればよく、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ワックス等があげられる。滑沢剤は約0.1～3.0重量%の範囲で用いるのが好ましい。

本発明の製剤は、医薬活性成分であるビソプロロールまたはその薬理的に許容しうる塩にマンニット及びポリエチレングリコールを配合して造粒し、要すれば更に所望の剤型に成型することにより製することができる。上記の操作はいずれもこ

- 4 -

の技術分野における常法により実施することができる。例えば加熱造粒法、湿式造粒法又は乾式造粒法により行うことができる。加熱造粒法による場合は医薬活性成分、マンニット及びポリエチレングリコールを混合し、適宜加熱混合したのち冷却し、必要な場合には粉碎することにより実施できる。加熱温度としては約60～90℃、とりわけ約70～85℃であるのが好ましい。マンニット以外の賦形剤を更に併用する場合は、上記混合時に同時に加えればよい。又、湿式造粒法による場合は、医薬活性成分及びマンニットもしくはそれらの混合物をポリエチレングリコール含有溶液で練合し市販の造粒装置等により造粒し、乾燥することにより実施することができる。練合の際使用する溶媒としては例えばメタノール、エタノール、水、あるいはこれらの混合物等があげられる。更に、乾式造粒法による場合は市販の乾式造粒機を用いて実施することができる。

かくして得られた固化物は所望の粒度となるように市販の粉碎機等を用いて粉碎する。粒度は使

- 5 -

- 200 -

- 6 -

用目的によっても異なるが概ね約50~1,500 μ m、とりわけ約100~800 μ mが適当である。

かくして得られた粉砕物は要すれば更に整粒、打錠等の常法により所望の剤型とすることができ、更に打錠等の製剤時には必要に応じて滑沢剤を使用するのが好ましい。かくして経口投与に適した製剤とすることができる。かかる剤型としては例えば散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤等があげられ、更にこれらの最終製品には着色剤、芳香剤などの補助剤を任意に含ませることができる。

以下に、実験例及び実施例を挙げて更に本発明を説明する。

実験例

ビソプロロール・1/2フマル酸塩を下記第1表に示す賦形剤、結合剤及び滑沢剤と組合せた場合における安定性を試験した。

実験は各物質を所定の比率で混合し、常法により製した錠剤を60℃、1ヵ月間保存し、保存後の活性薬剤の残存量を測定し残存率を算出した。結果は第1表に示す通りである。

- 7 -

し、混合物を回転式打錠機（直径 6.5mm）で圧縮成形することにより、1錠当たり100mgの錠剤を得る。

実施例 2

ビソプロロール・1/2フマル酸塩 5重量部、マンニット 76重量部を混合し、攪拌造粒機（品川式混合機）に入れ、これにポリエチレングリコール（平均分子量6000）15重量部を含むエタノール（60℃にて加温して溶解）を加えて練合する。練合物を20メッシュのJIS標準篩で処理し、篩を通過したものを40℃で2時間乾燥する。乾燥後ステアリン酸マグネシウム 1重量部及びタルク 3重量部を加えて混合する。以下実施例 1と同様にし、1錠当たり100mgの錠剤を得る。

実施例 3

ビソプロロール・1/2フマル酸塩 10重量部、マンニット 99重量部及びポリエチレングリコール（平均分子量6000）10重量部を混合し、高速攪拌造粒機（ハイスピードミキサー）に入れ、外浴温度 75℃にて加熱造粒する。造粒物を室温まで冷却し

第 1 表

	活性薬剤 (重量%)	賦形剤(重量%)	60℃、1ヵ月保 存後の活性薬 剤の残存率
本 発 明	ビソプロ ロール・ 1/2フ マル酸塩 (12)	マンニット (60)	99.7
		ソルビット (5)	
		ポリエチレングリコール6000 (20)	
		タルク (3)	
対 照		ラクトース (70)	85.3
		ポリビニルピロリドン (3)	
		微結晶セルロース(14)	
		ステアリン酸 (1)	

実施例 1

ビソプロロール・1/2フマル酸塩 5重量部、マンニット 84重量部を混合し、攪拌造粒機（品川式混合機）に入れ、これにポリエチレングリコール（平均分子量6000）10重量部を含むエタノール（60℃にて加温して溶解）を加えて練合する。練合物を20メッシュのJIS標準篩で処理し、篩を通過したものを40℃で2時間乾燥する。乾燥後ステアリン酸マグネシウム 1重量部を加えて混合

- 8 -

、20メッシュのJIS標準篩で処理し、篩を通過したものにステアリン酸マグネシウム 1重量部を加えて混合する。混合物を回転式打錠機（直径 7mm）で圧縮成形することにより、1錠当たり 120mgの錠剤を得る。

実施例 4

ビソプロロール・1/2フマル酸塩 5重量部、マンニット 144.5重量部及びソルビット 30重量部を混合し、攪拌造粒機（品川式混合機）に入れ、これにポリエチレングリコール（平均分子量6000）20重量部を含むエタノール（60℃にて加温して溶解）を加えて練合する。練合物を40℃で15分間乾燥後、練合物を破砕する。再び40℃で2時間乾燥後、32メッシュのJIS標準篩で処理する。篩を通過したものに含水二酸化ケイ素0.5重量部を加えて混合し散剤を得る。

実施例 5

実施例 4で得た顆粒をゼラチン硬カプセルに充填して、カプセル剤を得る。

実施例 6

- 9 -

- 201 -

- 10 -

・ビソプロロール・1/2フマル酸塩5重量部、マンニット164.5重量部及びポリエチレングリコール（平均分子量6000）30重量部を混合し、高速攪拌造粒機（ハイスピードミキサー）に入れ、外浴温度75℃にて加熱造粒する。造粒物を室温まで冷却し、12メッシュのJIS標準篩で処理する。篩を通過したものに含水二酸化ケイ素0.5重量部を加えて混合し顆粒剤を得る。

（発明の効果）

かくして得られる本発明の経口用医薬製剤は、医薬活性成分であるビソプロロールまたはその薬理的に許容しうる塩にマンニット及びポリエチレングリコールを配合することにより、該活性薬剤を長期間安定に存在せしめることができ、医薬用製剤として優れた性質を有するものである。

また、本発明の製剤、殊に錠剤においては、消化管内における錠剤からの主薬の溶出が極めて速く、そのため通常錠剤において必要とされる崩壊剤を使用する必要がないという利点をも有するものである。

更に本発明によれば、ビソプロロールが結合剤として役立つため、従来成型性が劣るといわれているマンニット及びステッキング等の打錠障害を起こしやすいポリエチレングリコールを用いているにもかかわらず、その製剤化に際し何ら障害を生ずることなく良好な製剤を得ることができるので、簡単でしかも経済的に長期間安定な経口用医薬製剤を得ることができる。

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

